Aus der Abteilung Innere Medizin II
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. D. Waller
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Untersuchungen von Gerinnungsparametern und der Wundhämatomrate bei Patienten mit niedrig-dosiertem Heparin wegen hüftgelenksnaher Operation

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
THEODOR GONSER
aus Tailfingen

1983

Aus der Abteilung Innere Medizin II
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. D. Waller
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Untersuchungen von Gerinnungsparametern und der Wundhämatomrate bei Patienten mit niedrig-dosiertem Heparin wegen hüftgelenksnaher Operation

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
THEODOR GONSER
aus Tailfingen

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. P. Ostendorf
2. Berichterstatter:	Professor Dr. J. Gekeler

gedruckt bei H.- J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	MATERIALIEN UND METHODEN	5
	1. Materialien	5
	Chemikalien	5
	Labormaterial und Geräte	6
	2. Methoden	6
	Gewinnung und Aufbewahrung des Patientenblutes	6
	Lokale Thrombinapplikation	6
	Beurteilung der Wundhämatombildung	7
	Laboruntersuchungen	7
	Klinische Untersuchungen	11
	Statistische Methoden	12
III.	ERGEBNISSE	14
IV.	DISKUSSION	32
V.	ZUSAMMENFASSUNG	41
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	42

1. Einleitung

Wie durch autoptische und klinische Untersuchungen bestätigt wurde, nehmen die thromboembolischen Erkrankungen ständig zu (Nicolaides 1975; Popov-Cenić 1976; Theisinger 1977). Diese Tendenz scheint insbesondere auf operativem Gebiet dadurch begünstigt zu werden, daß zunehmend ältere Menschen immer ausgedehnteren Operationen unterzogen werden. Die Voraussetzungen dafür haben sowohl die moderne Anästhesiebetreuung mit den Fortschritten der Intensivmedizin wie auch verfeinerte Operationstechniken geschaffen. Damit steigt aber wiederum die Rate der postoperativen thromboembolischen Komplikationen, denen allein mit physikalischen Methoden (isometrische Spannungsübungen, Frühmobilisierung, Kompressionsstrümpfe etc.) nicht ausreichend oder nur mit großem Aufwand vorgebeugt werden konnte. Dies führte zur Suche medikamentöser Methoden und seit etwa 1970 zur breiten Anwendung von niedrig dosiertem Heparin (Sharnoff 1966; Sharnoff und De Blasio 1970). Da die Häufigkeit venöser Thrombosen nach operativen Eingriffen stark variiert - zwischen 15 % bei einfachen gynäkologischen und mehr als 50 % bei hüftgelenknahen Operationen (s. Tab. 1) - wurde die Einführung der sogenannten "low-dose"-Heparinprophylaxe besonders bei hüftgelenknahen Operationen propagiert.

Schon in den 50er Jahren wurde die Vermutung geäußert, daß zur Thromboseverhütung weniger Heparin nötig sei als zur Behandlung der manifesten Erkrankung (De Takats 1950). Erst in den 70er Jahren lieferten jedoch Wessler und Yin die Erklärung für diese Hypothese mit der konsequenten Einführung der "low-dose"-Heparinprophylaxe (Wessler 1975): Bei der nach dem Amplifikationsprinzip arbeitenden Blutgerinnungskaskade laufen sowohl endogenes wie

Tabelle 1. Thromboserisiko bei verschiedenen chirurgischen Eingriffen (nach Lechner, 1981 und Ostendorf, 1981)

Hysterektomie	ca. 20 %
Prostatektomie	ca. 30 %
Neurochirurgische Eingriffe	20 - 30 %
Thorakotomie	30 - 50 %
Hüftgelenksoperationen	40 - 60 %

exogenes Gerinnungssystem über den aktivierten Faktor X (Faktor Xa), der durch einen natürlichen Inhibitor seinerseits inaktiviert wird. Dieser Inhibitor, identisch mit Antithrombin III (ein alpha-2-Globulin) und Heparin-Kofaktor, wird durch Spuren von Heparin potenziert, die in dieser geringen Konzentration auf bereits gebildetes Thrombin dagegen ohne Wirkung sind. Die geringen Heparinmengen bewirken eine Überführung von Antithrombin III als progressivem Inhibitor in einen sofort wirkenden Hemmkörper. Neuere Untersuchungen von Rosenberg haben ergeben, daß Antithrombin III zusätzlich andere Gerinnungsfaktoren (XIIa, XIa und IXa) neutralisiert und diese Interaktionen durch Heparin beschleunigt werden (Rosenberg 1975 und 1977). Diese Hemmwirkung des Antithrombin III auf die Faktoren Xa, XIIa, XIa und IXa entfaltet sich bereits bei niederen Konzentrationen von Heparin, welche auf gebildetes Thrombin wirkungslos bleiben, da die Inaktivierung des Faktors IIa durch Antithrombin III-Heparinkomplex wesentlich höhere Dosen Heparin erfordert. Ein mg Inhibitor inaktiviert 32 Einheiten Faktor Xa und verhindert damit indirekt die potentielle Bildung von 1 600 Einheiten Thrombin (Yin/ Wessler 1970).

Die Einführung der "low-dose"-Heparinprophylaxe brachte in der klinischen Praxis zum Teil gute Ergebnisse. Aufgrund zahlreicher, mit dem ^{125}J-Fibrinogentest oder der Venographie kontrollierten, Studien konnte nachgewiesen werden, daß Heparin in niedriger Dosierung die Rate und Größe tiefer Venenthrombosen und die Zahl tödlicher Lungenembolien in der allgemeinen Chirurgie statistisch signifikant senkt (Gallus et al. 1973 und 1976; Kakkar/Corrigan/Fossard 1975; Rem et al. 1975). Widersprüchliche Resultate und objektiv nachgewiesene Versager der "low-dose"-Heparinprophylaxe wurden bei hüftgelenknahen Operationen beobachtet (Morris et al. 1974; Hampson et al. 1974; Mannucci et al. 1976; Sagar et al. 1976), welche mit dem höchsten Thromboseembolierisiko - bis zu 10 % tödliche Lungenembolien - belastet sind (Thomas 1978). Weitere Untersuchungen wurden durchgeführt, in denen auch die kombinierte Gabe von Heparin und Dihydroergotamin getestet wurde (Buttermann et al. 1977; Koppenhagen et al. 1977; Koppenhagen/Häring 1981). Mit dieser Kombination soll die Hyperkoagulabilität wie auch die venöse Stase als wesentliche Auslöser einer Thrombose verhindert werden. Die damit gewonnenen, bisher vorliegenden Ergebnisse sind positiv und führten zu einer weiteren Senkung der Thromboserate.

Außer der bedeutsamen Wirkung, die Zahl tiefer Venenthrombosen und postoperativer Lungenembolien deutlich zu senken, besitzt Heparin eine Reihe von Nebenwirkungen, welche einen regelmäßigen Einsatz der "low-dose"-Heparinprophylaxe einschränken: Bei dem notwendigen präoperativen Beginn werden von chirurgischer Seite die verstärkte Blutungsneigung intraoperativ und eine vermehrte Wundhämatombildung postoperativ am nachteiligsten beurteilt (Kakkar/Corrigan/Fossard 1975;

Mannucci et al. 1976; Mant et al. 1977; Salzman et al. 1975). Daneben scheinen andere Nebenwirkungen von nachrangiger Bedeutung zu sein: reversibles, kleines Hämatom am Injektionsort; Juckreiz besonders bei der Applikation der fixen Kombination von Heparin und Dihydroergotamin; selten auftretende allergische Reaktionen. Äußerst ungewöhnlich sind Unverträglichkeitserscheinungen und harmloser, temporärer Haarausfall (Gastpar 1977).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einigen offenen Fragen im Zusammenhang mit der "low-dose"-Heparinprophylaxe anhand von 40 Patienten, bei denen eine hüftgelenknahe Operation durchgeführt wurde, nachzugehen. Folgende Fragestellungen sollen eingehender untersucht werden:

a) Welche Unterschiede ergeben sich bei zwei unterschiedlichen Verabreichungsformen der "low-dose"-Heparinprophylaxe?

b) Besteht eine Korrelation zwischen den klinischen Befunden und den Labordaten (Antithrombin III, PTT, Heparin im Plasma)?

c) Welche Korrelationen zeigen die ermittelten gerinnungsphysiologischen Parameter untereinander?

d) Wie hoch ist die postoperative Rate von Wundhämatomen unter der Heparin- bzw. der Heparin-Dihydroergotaminkombinations-Prophylaxe nach hüftgelenknahen Eingriffen?

e) Läßt sich diese Rate mit lokal appliziertem Thrombin wesentlich reduzieren?

2. Materialien und Methoden

2.1. Materialien

2.1.1. Chemikalien

Abildgaardpuffer, pH 8,4
Äthansäure 100 %
Aktiviertes Cephaloplastin (Dade)
Antithrombin III (Kabi)
Aqua (bi-) destillata
Calciumchloridlösung 0,025 mol/l (Behring)
Calciumheparinat (Calciparin^{R}-Laboratoire CHOAY)
Chromogenes Substrat für Thrombin (Chromozym^{R}TH-Boehringer)
Faktor Xa (Kabi)
Fibrinogen-Calibration Reference (Dade)
Frigen^{R} (Hoechst)
Kombination von Natriumheparin und Dihydroergotaminmethansulfonat (Heparin-Dihydergot^{R}-Sandoz)
Lyophilisiertes Substrat (S-2222^{R}-Kabi)
Menschliches Normalplasma (Kabi)
Monospezifisches Antiserum gegen Antithrombin-III-Plasmaprotein (Behring)
Natriumcitrat 3,8 %
Natriumheparinat (Liquemin^{R}-Roche)
Owren's Veronalpuffer, pH 7,35 (Dade)
Physiologische Kochsalzlösung (Fresenius)
Proteinstandardplasma (Behring)
Puffer, 0,05 mol/l Tris-Puffer mit 7,5 mmol/l ÄDTA pH 8,4 (Kabi)
Reagenz zur Bestimmung der PTT (Pathromtin^{R}-Behring)
Rinderthrombin (Dade)
Rinderthrombin (Behring)
Thrombin Trockensubstanz (Topostasin^{R}-Roche)

2.1.2. Labormaterial und Geräte

Coagulometer nach Schnitger und Gross (Amelung)
Handstoppuhr (Hanhart)
Immundiffusionsplatten (M-Partigen^{R}-Behring)
Kühlschrank (mit Temperatur ständig unter -20^{o}C)
Meßpipetten (Eppendorf)
Meßprojektor für Immunanalysen (Behring)
Photometer (Eppendorf)
Reagenzröhrchen (Sarstedt)
Venenpunktionsbestecke (Braun)
Volumendosierer (Partigendispenser^{R}-Behring)
Wasserbad und Thermostat
Zentrifuge

2.2. Methoden

2.2.1. Gewinnung und Aufbewahrung des Patientenblutes

Eine Stunde (± 20 Minuten) nach der subkutanen Injektion der "low-dose"-Heparinprophylaxe Punktion einer Cubitalvene und Entnahme von 9 ml Blut zu 1 ml Natriumcitrat als Antikoagulans. Zentrifugation bei 3 000 U/min bzw. 1 500 - 2 000 g über 5 Minuten. Einfrieren von Plasmaaliquots bei -20^{o} C bis zur Bestimmung.

2.2.2. Lokale Thrombinapplikation

Die in einem Fläschchen enthaltene Trockensubstanz Thrombin (= Topostasin^{R}-Roche enthaltend 3 000 N.I.H.-Einheiten Thrombin) wird mit 10 ml sterilem, destilliertem Wasser aufgelöst und in die ausgetupfte Operationswunde nach der Fasziennaht und vor der Subkutannaht gespült. Anschließend üblicher Wundverschluß mit Subkutan- und Hautnähten. Nach Abschluß der Wundheilung Längenmessung der Operationsnarbe.

2.2.3. Beurteilung der Wundhämatombildung

Die Operationswunden wurden durch unabhängige Stationsärzte auf Wundhämatome hin untersucht: Beim ersten Verbandwechsel am 2. postoperativen Tag und nachfolgend am 4., 6., 8. und 10. Tag postoperativ. Nach folgender Einteilung wurde dabei vorgegangen: Hämatom vorhanden (+) = Verfärbungen jeglicher Art verursacht durch den Abbau von Blut und evtl. Hämatomausräumung erforderlich; bzw. kein Hämatom vorhanden (o).

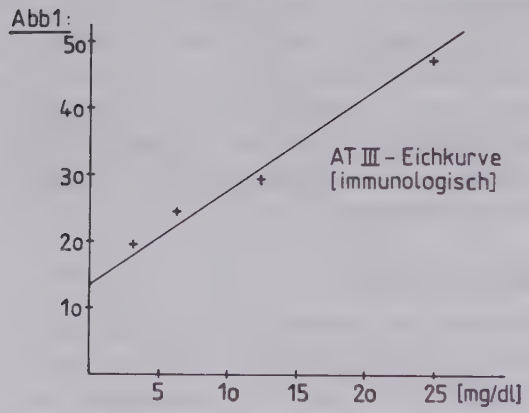
2.2.4. Laboruntersuchungen

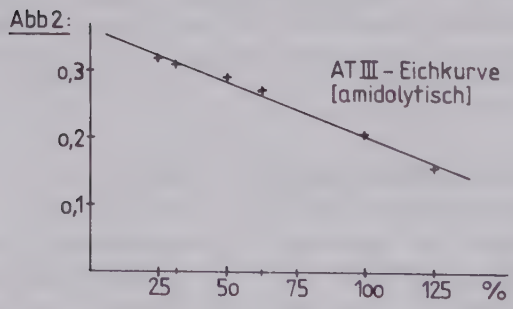
Für die quantitative Antithrombin III-Bestimmung (= immunologisch), die Bestimmung der Antithrombin III-Aktivität (= amidolytisch) und für die Heparin- und Fibrinogenkonzentrationsmessungen wurden mittels eines Plasmapools gesunder Menschen Eich- bzw. Standardkurven erstellt. Diese sind in den Abbildungen 1-4 dargestellt.

Testmethoden

a) Quantitative Antithrombin III-Bestimmung
(immunologisch nach Mancini et al. 1965)
Immundiffusionsplatten werden pro Auftragungsstelle mit 0,005 ml Proteinstandardplasma bzw. mit physiologischer NaCl-Lösung verdünnten Patientencitratplasmen (1:2) beschickt. Nach frühestens drei Tagen Ausmessen der Präzipitatringe mit dem Meßprojektor und Quadrieren der erhaltenen Werte. Plasmapoolwert: 30,7 mg/dl Antithrombin III.

b) Antithrombin III-Aktivität im Plasma
(Amidolytische Methode nach Abildgaard et al. 1975)
Mit Frigen^{R} entfettetes und mit Abildgaardpuffer auf 1:50 verdünntes Patientencitratplasma wird bei 37^{o} C





Abbildungen 1 und 2.

Abb. 1: Eichkurve für Antithrombin III quantitativ; immunologische Bestimmung.

Abb. 2: Eichkurve für Antithrombin III-Aktivität; amidolytische Methode.

Abb 3:

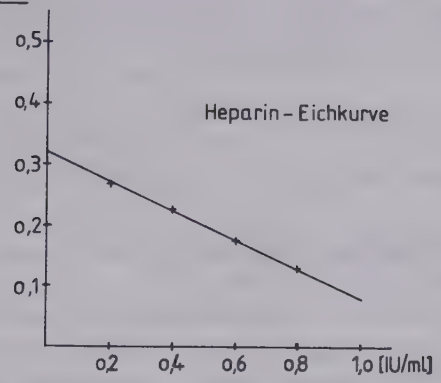
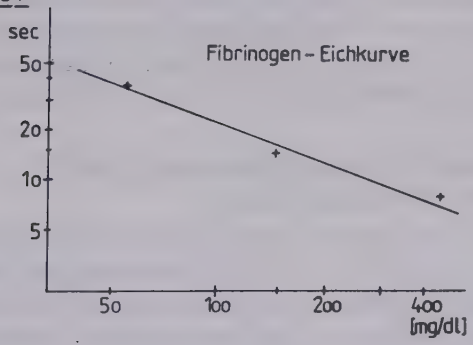


Abb 4:



Abbildungen 3 und 4.

Abb. 3: Eichkurve für Heparin im Plasma.

Abb. 4: Eichkurve zur Faktor I-Bestimmung.

120 sec lang inkubiert (0,4 ml). Zugabe von 0,1 ml Testthrombin und nach weiteren 30 sec von 0,3 ml chromogenem Substrat. 30 sec später stoppen der Reaktion mit 0,3 ml Essigsäure; Messung der Extinktion bei 405 nm Hg. Testprinzip:

Chromogenes Substrat $\xrightarrow{\text{Thrombin}}$ p-Nitroanilin
(farblos) (gelb)

Normalwert: 100 ± 16 % Antithrombin III-Aktivität

c) Heparinkonzentration im Plasma
(Teien et al. 1976 und 1977)

Heparin bildet mit Antithrombin III (im Überschuß) und Faktor Xa (0,1 ml) einen Komplex. Der freie Rest von Faktor Xa ist umgekehrt proportional zur Heparinkonzentration im Plasma und katalysiert nach 30 sec die Spaltung von zugegebenem p-Nitroanilin (0,2 ml S-2222). Bestimmung der Extinktion bei 405 nm Hg. Empfindlichkeitsbereich: > 0,02 IU Heparin/ml Plasma

d) Partielle Thromboplastinzeit, PTT
(Bell und Alton 1954)

0,1 ml aktiviertes Cephaloplastin zusammen mit 0,1 ml Plasma bei 37°C 120 Sekunden inkubieren. Nach Zugabe von 0,2 ml Calciumchlorid Gerinnungszeitbestimmung mit dem Coagulometer. Normalbereich: weniger als 40 Sekunden (Plasmapool 33 sec). Alternativ wird statt aktiviertem Cephaloplastin 0,1 ml homogene mit PTT-Reagenz gelöste Kaolinsuspension verwendet. Diese Methode (Pathromtin^{R}) der PTT-Bestimmung reagiert empfindlicher auf Heparin. Normalbereich: weniger als 55 Sekunden (Plasmapool 45 sec).

e) Fibrinogen-Bestimmung (nach Clauss 1957)
0,2 ml Testplasma 1:5 mit Veronalpuffer verdünnt. 2 Minuten Inkubation bei 37° C. Zugabe von 0,1 ml Thrombinlösung. Gerinnungszeitbestimmung mit dem Coagulometer. Normalwerte: 170 - 410 mg/dl Fibrinogen (Plasmapool 257 mg/dl).

2.2.5. Klinische Untersuchungen

Die Untersuchungen erfolgten an insgesamt 40 Patienten beiderlei Geschlechts, Gewicht zwischen 45 und 88 kg (Mittelwert: 65,9 kg) und im Alter von 25 bis 83 Jahren (Mittelwert: 61,4 Jahre), bei denen eine Operation im Bereich der Hüfte (bei ca. 75 % endoprothetischer Ersatz eines Hüftgelenks) durchgeführt wurde. Es handelte sich um je 20 Patienten aus zwei verschiedenen Kliniken. Hieraus ergaben sich 2 Gruppen mit unterschiedlicher Prophylaxe:

Gruppe I 20 Patienten: 3 x 5000 I.E. Heparin-Dihydergot® s.c. täglich.

Gruppe II 20 Patienten: 2 x 6250 I.E. Calciumheparinat s.c. täglich.

Bei beiden Gruppen wurde jeweils am Morgen etwa 2 Stunden ante operationem mit der ersten Injektion begonnen. Eine weitere Gruppenbildung ergab sich durch die lokale Thrombinapplikation. Um eine zufällige Auswahl zu erreichen, wurde im Labor durch Losverfahren einer unabhängigen MTA randomisiert:

Gruppe T+: Je 10 Patienten von Gruppe I und II, bei denen die lokale Thrombinapplikation (s. 2.2.2.) durchgeführt wurde.

Gruppe To: Je 10 Patienten von Gruppe I und II ohne lokale Thrombinapplikation.

2.2.6. Statistische Methoden

Für die Auswertung der Ergebnisse wurden 4 unterschiedliche statistische Methoden angewandt:

a) Wilcoxon-Test

Es handelt sich um ein parameterfreies Prüfverfahren, das für den Vergleich zweier verbundener Stichproben bei nicht normalverteilten Differenzen und auch auf Rangdaten angewendet werden kann. Seine Wirksamkeit, Effizienz, liegt für große und kleine Stichprobenumfänge bei 95 %. Der Test gehört damit zu den schärfsten parameterfreien Verfahren.

b) U-Test (nach Wilcoxon, Mann und Whitney)

Er dient zur Beantwortung der Frage, ob die Stichproben aus Grundgesamtheiten mit derselben zentralen Tendenz stammen. Der U-Test prüft die Alternativhypothese: Die Wahrscheinlichkeit, daß eine Beobachtung der ersten Grundgesamtheit größer ist als eine beliebig gezogene Beobachtung der zweiten Grundgesamtheit, ist ungleich $\frac{1}{2}$. Der U-Test ist ein Rangtest und ist empfindlich gegenüber Medianunterschieden.

c) Produktmoment-Korrelationskoeffizient
(nach Bravais und Pearson)

Liegen für zwei Variablen metrische Daten vor, dann kann man den Grad ihres Zusammenhangs durch den Pearson-Bravaisschen Korrelationskoeffizienten r beschreiben. Dieser ist eine dimensionslose Größe und eine Maßzahl für die Straffheit eines linearen Zusammenhanges. Er kann Werte annehmen, die im Bereich von -1 bis +1 liegen. Er ist gleich Null, wenn kein linearer Zusammenhang besteht.

d) Vierfelder-Chiquadrat-Test

Hierbei werden die Grundwahrscheinlichkeiten von Binominalverteilungen verglichen. Die Nullhypothese lautet: Der Heilungsprozentsatz ist unabhängig von der angewandten Therapie, d.h. die behandelte und unbehandelte Patientengruppe stammen in bezug auf den Therapieeffekt aus einer gemeinsamen Grundgesamtheit. Die Alternativhypothese lautet: Beide Stichproben entstammen zwei verschiedenen Grundgesamtheiten, d.h. ein Therapieeffekt ist statistisch nachweisbar.

Als Signifikanzniveau wurde festgelegt:

$p < 0{,}05$ signifikant (=★)
$p < 0{,}01$ hoch signifikant (=★★)

das heißt, die Irrtumswahrscheinlichkeit ist kleiner als 5 % bzw. 1 %.

3. Ergebnisse

3.1. Quantitative Antithrombin III-Bestimmung (Abb. 5)

Bei der Gruppe I (3 x 5 000 I.E. Heparin DH/die) zeigt sich am 2. postoperativen Tag ein hoch signifikanter Abfall ($p < 0,01$) vom Ausgangswert (= 26,6 mg/dl). Zum 4. po. Tag fällt die Kurve noch weiter ab (auf 23,7 mg/dl), um über einen hoch signifikanten Anstieg zum 6. po. Tag ($p < 0,01$) und leichteres weiteres Ansteigen am 8. po. Tag fast wieder den Ausgangswert zu erreichen.

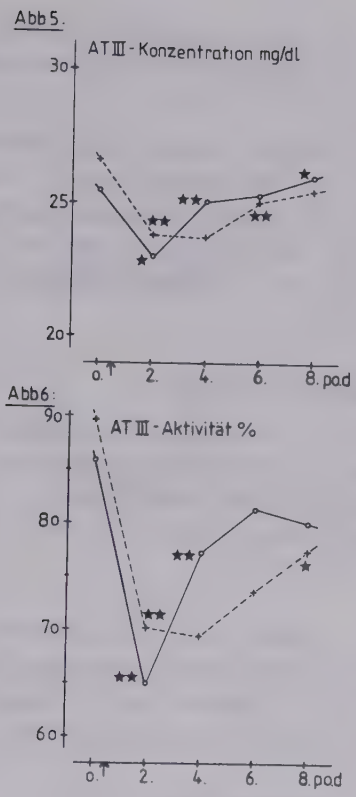
Bei der Gruppe II (2 x 6 250 I.E. Calciumheparinat/die) fällt die Kurve ebenfalls zum 2. po. Tag hin steil ab ($p < 0,05$). Anschließend wieder steiler Anstieg ($p < 0,01$) zum 4. po. Tag. Zum 6. nur leichtes und zum 8. po. Tag noch einmal signifikant steiles Ansteigen der Kurve ($p < 0,05$). Der Wert des 8. po. Tages (= 26,0 mg/dl) liegt etwas über dem Ausgangswert (= 25,5 mg/dl).

In beiden Gruppen zeigen die Bestimmungen somit einen parallelen Abfall zum 2. po. Tag und erreichen mit unterschiedlicher Anstiegsgeschwindigkeit am 8. po. Tag den Bereich der Ausgangswerte.

3.2. Antithrombin III-Aktivität (Abb. 6)

Bei der Gruppe I steiler Abfall ($p < 0,01$) vom O. (= 89,6 %) zum 2. po. Tag (= 70,1 %). Nach einem weiteren nicht signifikanten Absinken am 4. po. Tag erfolgt ein kontinuierliches Ansteigen bis zum 8. po. Tag (= 77,3 %), wobei der Ausgangswert jedoch nicht erreicht wird (vom 6. zum 8. po. Tag $p < 0,05$).

Bei der Gruppe II fällt die Kurve zunächst ähnlich steil ab ($p < 0,01$), steigt dann aber sogleich hoch signifikant ($p < 0,01$) zum 4. po. Tag (= 77,2 %) an.



Abbildungen 5 und 6.

Abb. 5: Verlauf der Antithrombin III quantitativ Konzentration bei den Patienten von Gruppe I und Gruppe II (Mittelwerte).

Abb. 6: Verlauf der Antithrombin III-Aktivitätswerte von Gruppe I und II (Mittelwerte).

Hier und in allen folgenden Abbildungen, in denen auf der Abszisse die Zeit in Tagen aufgetragen ist, bedeuten:

po.d = postoperativer Tag

-+----+- = Mittelwerte der Gruppe I

—o———o— = Mittelwerte der Gruppe II

↑ = Operationszeitpunkt

★ bzw. ★★ = Signifikanzniveau $p < 0{,}05$ bzw. $p < 0{,}01$

Bis zum 6. po. Tag (= 81,3 %) weiterer Anstieg, ohne jedoch ganz den Ausgangswert (= 85,9 %) zu erreichen. Leichter Abfall zum 8. po. Tag.

Vom Ausgangswert in beiden Gruppen hoch signifikanter Abfall zum 2. po. Tag. Während in Gruppe I noch etwas abfallende Tendenz vorherrscht, steigt die Kurve der Gruppe II zum 4. po. Tag bereits wieder steil an. Die Ausgangswerte werden aber in beiden Gruppen nicht erreicht.

3.3. Heparinkonzentration (Abb. 7)

Vom 0. bis zum 4. po. Tag bleibt der Ausgangswert von 0,04 IU Heparin/ml bei der Gruppe I konstant. Zum 8. po. Tag hin dann deutlicher Anstieg bis auf 0,08 IU Heparin/ml (Unterschied zwischen 6. und 8. po. Tag $p < 0,05$).

Bei der Gruppe II zunächst hoch signifikanter Abfall ($p < 0,01$) von 0,08 auf 0,05 IU Heparin/ml. Anschließend Anstieg bis zum 6. po. Tag auf 0,09 IU Heparin/ml und leichtes Absinken auf den Ausgangswert am 8. po. Tag.

3.4. Partielle Thromboplastinzeit, PTT

a) Mit PTT-Reagenz gelöste Kaolinsuspension (Pathromtin^{R}; Abb. 8)

Ausgehend von einem Kontrollwert (0. Tag) von 62,5 sec steigt die Kurve bei Gruppe I bis zum 6. po. Tag (Maximalwert: 75,4 sec) an. Es folgt ein leichter Abfall auf 73,9 sec am 8. po. Tag.

Die Kurve der PTTpat bei Gruppe II zeigt einen hoch signifikanten, schnellen Anstieg ($p < 0,01$) von 58 sec (= 0. po. Tag) auf 76,6 sec (= 2. po. Tag) und fällt dann mit zunehmender Tendenz ab auf 64,8 sec am 8. po. Tag.

Abb7:

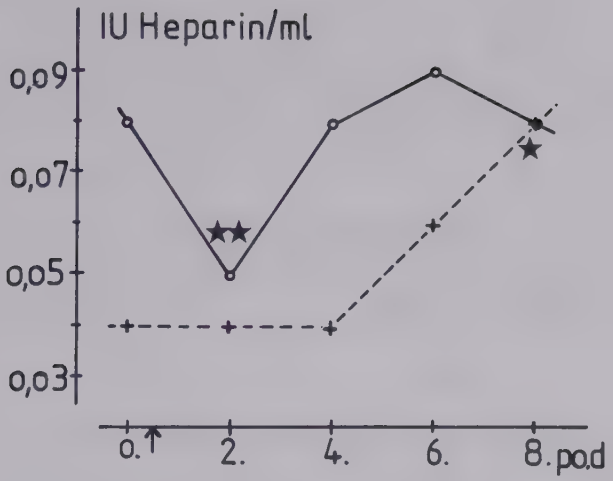
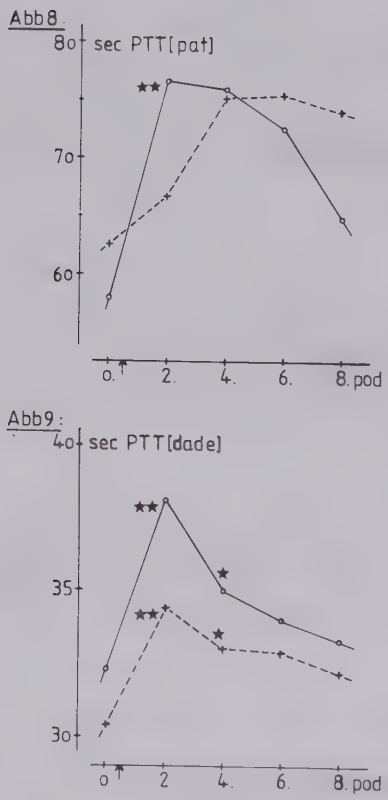


Abb. 7: Verlauf der Heparinkonzentrationen im Plasma von Gruppe I und II.



Abbildungen 8 und 9.

Abb. 8: Verlauf der Partiellen Thromboplastinzeit von Gruppe I und II (Bestimmung mit Pathromtin^{R}).

Abb. 9: Verlauf der Partiellen Thromboplastinzeit von Gruppe I und II (Bestimmung mittels des aktivierten Cephaloplastins von Dade).

Beim Vergleich beider Kurven fällt auf, daß bei Gruppe II der obere Wendepunkt der Kurve bereits am 2. po. Tag erreicht ist; bei Gruppe I dagegen nach einem allmählicheren Anstieg erst am 6. po. Tag.

b) Bestimmung mit aktiviertem Cephaloplastin (Dade; Abb. 9)

Nach einem schnellen Anstieg von 30,4 sec auf 34,4 sec ($p < 0,01$) am 2. po. Tag sofortiger Abfall ($p < 0,05$) auf 33,0 bei Gruppe I, der sich flacher fortsetzt und bei 32,2 sec am 8. po. Tag endet.

Bei Gruppe II schnelle Verlängerung der PTT von 32,3 sec auf ein Maximum von 38,2 sec am 2. po. Tag ($p < 0,01$). Nachfolgend Abfall ($p < 0,05$) zum 4. po. Tag auf 35,0 sec. Am 8. po. Tag (= 33,3 sec) ist der Ausgangswert noch nicht ganz erreicht.

Beide Gruppen zeigen einen nahezu parallelen Kurvenverlauf, der sich auch in den entsprechenden Signifikanzniveauwerten äußert; im Vergleich liegen dabei die Durchschnittswerte von Gruppe I unter denen von Gruppe II.

3.5. Fibrinogenwerte (Abb. 10)

Bei Gruppe I Anstieg der Fibrinogenkonzentration von 323,0 auf 487,8 mg/dl am 4. po. Tag mit einem Maximalwert von 507,1 mg/dl am 8. po. Tag ($p < 0,01$).

Der Anstieg der Fibrinogenkonzentration bei Gruppe II erfolgte schneller ($p < 0,01$) mit einem Maximum am 4. po. Tag von 595,2 mg/dl, um anschließend kontinuierlich bis zum 8. po. Tag ($p < 0,05$) auf einen Wert von 537,2 mg/dl abzufallen.

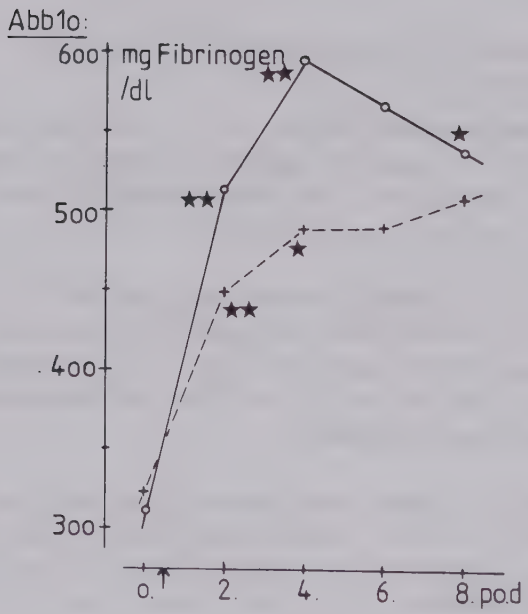


Abb. 10: Verlauf der Fibrinogenmittelwerte von Gruppe I und II.

Nach dem gemeinsamen schnellen, hoch signifikanten Anstieg zum 2. po. Tag verläuft die Kurve von Gruppe I zwar flacher, aber ständig aufwärts. Nach ihrem hohen Wendepunkt am 4. po. Tag endet die Kurve der Gruppe II am 8. po. Tag etwas oberhalb der anderen Kurve.

3.6. Wundhämatombildung (Abb. 11)

Bei jeweils 10 Patienten der Gruppe I und der Gruppe II wurde die lokale Thrombinapplikation (s. 2.2.2.) durchgeführt (= T+) bzw. bei je 10 nicht angewendet (= To).

In der Gruppe I entwickelten 4 Patienten mit T+ ein Wundhämatom, gegenüber 6 Wundhämatombildungen ohne Thrombinapplikation (To).

Ein deutlicherer Unterschied ergab sich innerhalb der Gruppe II, in der lediglich 2 Patienten mit T+ gegenüber 5 ohne Thrombinapplikation (To) ein Wundhämatom ausbildeten. Jedoch konnte sowohl innerhalb der Gruppe I (Chi^2 = 0,8) und der Gruppe II (Chi^2 = 1,98), wie auch bei beiden Gruppen zusammen (Chi^2 = 2,56) die Nullhypothese nicht abgelehnt werden (Vierfelder-Chiquadrat-Test), d.h. ein Therapieeffekt der lokalen Thrombinapplikation war statistisch nicht faßbar, wenn auch ein deutlicher Trend besonders bei Gruppe II erkennbar ist.

3.7. Korrelationen zwischen den Gerinnungsparametern

Es gilt:

r = Produktmoment-Korrelationskoeffizient nach Bravais und Pearson (s. 2.2.6. c)

po.d= postoperativer Tag

Signifikanzniveau (p) entsprechend obiger Definition (s. 2.2.6. unten)

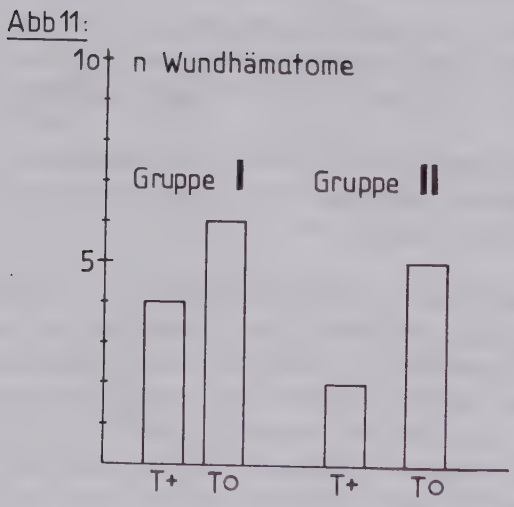


Abb. 11: Häufigkeit von Wundhämatomen in den Gruppen I und II in Abhängigkeit von der lokalen Thrombinapplikation.
T+ = mit bzw. To = ohne lokale Thrombinapplikation

a) Antithrombin III-quantitativ versus AT III-Aktivität (vgl. dazu Abb. 5 und 6)

Gruppe I:

	0.	2.	4.	6.	8.	po.d
r:	0,620	0,773	0,868	0,775	0,661	
p <	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	

Gruppe II:

	0.	2.	4.	6.	8.	po.d
r:	0,435	0,699	0,760	0,679	0,717	
p <	-	0,01	0,01	0,01	0,01	

In beiden Gruppen besteht somit, ausgenommen der Wert am 0. po. Tag in Gruppe II, ein sehr straffer Zusammenhang zwischen den AT III-quantitativ- und AT III-Aktivitäts-Werten, wobei die Irrtumswahrscheinlichkeit durchweg kleiner als 1 % ist.

b) Heparinkonzentration versus Antithrombin III-quantitativ bzw. Antithrombin III-Aktivität (vgl. Abb. 5, 6 und 7)

Gruppe I:

Heparin und AT III-quantitativ

	0.	2.	4.	6.	8.	po.d
r:	0,391	0,521	0,287	0,593	0,401	
p <	-	0,05	-	0,01	-	

Heparin und AT III-Aktivität

	0.	2.	4.	6.	8.	po.d
r:	0,149	0,435	0,190	0,401	0,070	
p <	-	-	-	-	-	

Gruppe II:

Heparin und AT III-quantitativ

	0.	2.	4.	6.	8.	po.d
r:	-0,018	-0,177	-0,101	0,100	0,088	
p <	-	-	-	-	-	

Heparin und AT III-Aktivität

	0.	2.	4.	6.	8.	po.d
r:	0,130	0,176	0,111	0,489	0,123	
p <	-	-	-	0,05	-	

Eine Abhängigkeit zwischen den Heparinkonzentrationen im Plasma und den AT III-Werten (sowohl immunologisch wie amidolytisch bestimmten) läßt sich in Gruppe I und II statistisch nicht nachweisen.

c) Antithrombin III-quantitativ versus PTT (pat bzw. dade; vgl. Abb. 5, 8 und 9)

Gruppe I:

AT III-quantitativ und PTT(pat)

	0.	2.	4.	6.	8.	po.d
r:	0,066	0,275	0,087	0,064	0,083	
p <	-	-	-	-	-	

AT III-quantitativ und PTT(dade)

	0.	2.	4.	6.	8.	po.d
r:	-0,202	-0,010	-0,206	-0,113	0,068	
p <	-	-	-	-	-	

Gruppe II:

AT III-quantitativ und PTT(pat)

	0.	2.	4.	6.	8.	po.d
r:	-0,271	-0,380	-0,191	0,113	0,188	
p <	-	-	-	-	-	

AT III-quantitativ und PTT(dade)

	0.	2.	4.	6.	8.	po.d
r:	-0,075	-0,501	-0,212	0,287	0,369	
p <	-	0,05	-	-	-	

Die in beiden Gruppen bestehenden Korrelationen zwischen den AT III-quantitativ- und PTT-Werten (PTTpat und PTTdade) sind statistisch nicht signifikant.

d) Antithrombin III-Aktivität versus PTT (pat bzw. dade; vgl. Abb. 6, 8 und 9)

Gruppe I:

AT III-Aktivität und PTT(pat)

	0.	2.	4.	6.	8.	po.d
r:	-0,374	0,026	-0,019	0,044	-0,078	
p <	-	-	-	-	-	

AT III-Aktivität und PTT(dade)

	0.	2.	4.	6.	8.	po.d
r:	-0,520	-0,215	-0,261	-0,113	-0,075	
p <	0,05	-	-	-	-	

Gruppe II:

AT III-Aktivität und PTT(pat)

	0.	2.	4.	6.	8.	po.d
r:	-0,393	-0,260	-0,047	0,267	0,141	
p <	-	-	-	-	-	

AT III-Aktivität und PTT(dade)

	0.	2.	4.	6.	8.	po.d
r:	-0,258	-0,246	-0,013	0,327	0,273	
p <	-	-	-	-	-	

Innerhalb beider Gruppen erreichen die Korrelationen zwischen den Werten der AT III-Aktivität und der PTT (pat bzw. dade) das definierte Signifikanzniveau nicht (ausgenommen ein Wert in Gruppe I; ansonsten $p > 0,05$).

e) Heparin versus PTT (pat bzw. dade; vgl. Abb. 7, 8 und 9)

Gruppe I:

Heparin und PTT (pat)

	0.	2.	4.	6.	8.	po.d
r:	0,021	0,310	0,495	0,454	0,594	
p <	-	-	0,05	-	0,01	

Heparin und PTT(dade)

	0.	2.	4.	6.	8.	po.d
r:	0,294	0,376	0,484	0,352	0,691	
p <	-	-	0,05	-	0,01	

Gruppe II:

Heparin und PTT(pat)

	0.	2.	4.	6.	8.	po.d
r:	0,364	0,701	0,814	0,757	0,671	
p <	-	0,01	0,01	0,01	0,01	

Heparin und PTT(dade)

	0.	2.	4.	6.	8.	po.d
r:	0,239	0,622	0,829	0,792	0,702	
p <	-	0,01	0,01	0,01	0,01	

Bei der Gruppe I ergeben sich zweimal signifikante Korrelationen zwischen den Heparinkonzentrationen im Plasma und den PTT-Werten (pat bzw. dade) und zwar jeweils am 4. ($p < 0,05$) und am 8. ($p < 0,01$) post-operativen Tag.

Stärker ist die Abhängigkeit zwischen den Heparin- und den PTT(pat bzw. dade)-Werten in der Gruppe II. Bis auf den O. Tag liegen die Korrelationswerte durchweg über dem Signifikanzniveau ($p < 0,01$).

f) PTT(pat) versus PTT (dade; vgl. Abb. 8 und 9)

Gruppe I:

	O.	2.	4.	6.	8.	po.d
r:	0,643	0,804	0,860	0,895	0,942	
$p <$	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	

Gruppe II:

	O.	2.	4.	6.	8.	po.d
r:	0,786	0,836	0,950	0,880	0,824	
$p <$	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	

Sowohl in Gruppe I wie auch in Gruppe II ist der Zusammenhang zwischen den PTT(pat)- und den PTT(dade)-Werten sehr eng, annähernd linear ($p < 0,01$). Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist dabei immer kleiner als 1 %.

3.8. Wundhämatome versus Nicht-Wundhämatome (Gerinnungsparameter)

a) Heparinkonzentrationen im Plasma (IU Heparin/ml)

Gruppe I:

	O.	2.	4.	6.	8.	po.d
Wundhäm.	0,038	0,041	0,025	0,040	0,077	
Kein Wh.	0,040	0,036	0,055	0,075	0,075	
$p <$	-	-	-	-	-	

Gruppe II:

	0.	2.	4.	6.	8.	po.d
Wundhäm.	0,075	0,051	0,094	0,123	0,078	
Kein Wh.	0,086	0,051	0,072	0,080	0,080	
p <	-	-	-	-	-	

Bei der Gruppe I liegen die Heparinkonzentrationen im Plasma am 4. und 6. po.d bei den Patienten niedriger, die ein Wundhämatom entwickelten; dagegen am 4. und 6. Tag in Gruppe II deutlich höher bei den Patienten mit Hämatombildung der Wunde.

b) Antithrombin III-quantitativ (mg AT III/dl)

Gruppe I:

	0.	2.	4.	6.	8.	po.d
Wundhäm.	26,57	23,31	23,39	24,48	24,83	
Kein Wh.	26,57	24,20	23,95	25,88	26,31	
p <	-	-	-	-	-	

Gruppe II:

	0.	2.	4.	6.	8.	po.d
Wundhäm.	25,0	21,47	24,28	23,52	24,30	
Kein Wh.	25,83	23,83	25,47	26,19	26,73	
p <	-	-	-	-	-	

Sowohl in Gruppe I wie auch in Gruppe II liegen die Antithrombin III-quantitativ-Werte bei den Patienten, die kein Wundhämatom bekamen, am 2., 4. und besonders am 6. und 8. po. Tag höher als bei denen, die ein Wundhämatom ausbildeten.

c) Antithrombin III-Aktivität (%)

Gruppe I:

	0.	2.	4.	6.	8.	po.d
Wundhäm.	93,3	71,4	71,3	74,0	77,0	
Kein Wh.	86,4	68,8	67,2	73,1	77,7	
p <	-	-	-	-	-	

Gruppe II:

	0.	2.	4.	6.	8.	po.d
Wundhäm.	83,3	61,1	72,6	76,8	74,1	
Kein Wh.	87,3	67,0	79,7	83,4	82,7	
p <	-	-	-	-	-	

In der Gruppe I ist die Antithrombin III-Aktivität durchweg niedriger, ausgenommen der 8. po. d, bei den Patienten, die kein Wundhämatom ausbildeten.

In der Gruppe II dagegen liegen die Werte bei den Patienten ohne Wundhämatom immer um etwa 4 bis 8 % höher. Dabei ist dieser Unterschied statistisch nicht faßbar ($p > 0{,}05$), d.h. die Nullhypothese kann nicht abgelehnt werden.

d) PTT (pat; sec)

Gruppe I:

	0.	2.	4.	6.	8.	po.d
Wundhäm.	61,7	65,7	69,3	71,5	66,3	
Kein Wh.	63,2	67,8	81,5	80,3	82,4	
p <	-	-	-	-	-	

Gruppe II:

	0.	2.	4.	6.	8.	po.d
Wundhäm.	55,9	82,3	87,3	85,8	69,3	
Kein Wh.	59,2	73,4	69,7	66,5	62,7	
p <	-	-	-	-	-	

In der Gruppe I sind die PTT(pat)-Werte bei denen, die kein Wundhämatom haben, länger; wogegen in der Gruppe II, abgesehen vom Ausgangswert, die Patienten mit Wundhämatombildung eine deutlich verlängerte PTT(pat) aufweisen. In beiden Gruppen sind diese Unterschiede statistisch jedoch nicht signifikant.

e) PTT(dade; sec)

Gruppe I:

	0.	2.	4.	6.	8.	po.d
Wundhäm.	30,0	33,2	32,0	32,0	31,3	
Kein Wh.	30,8	35,6	34,0	33,9	33,2	
p <	-	-	-	-	-	

Gruppe II:

	0.	2.	4.	6.	8.	po.d
Wundhäm.	30,3	39,6	37,3	36,2	33,0	
Kein Wh.	33,4	37,4	33,7	33,1	33,4	
p <	-	-	-	-	-	

Innerhalb der Gruppe I sind die PTT(dade)-Werte bei den Patienten ohne Wundhämatombildung durchweg etwas länger, während in der Gruppe II die Werte bei denen, die kein Wundhämatom bildeten, am 2., 4. und 6. po. Tag kürzer sind. Die Nullhypothese läßt sich nirgends verwerfen ($p > 0,05$).

f) Fibrinogenkonzentration (mg Fibrinogen/dl)

Gruppe I:

	0.	2.	4.	6.	8.	po.d
Wundhäm.	322,8	457,9	505,6	499,9	508,4	
Kein Wh.	323,3	440,6	468,0	472,9	505,6	
p <	-	-	-	-	-	

Gruppe II:

	0.	2.	4.	6.	8.	po.d
Wundhäm.	313,9	477,6	537,5	525,6	495,7	
Kein Wh.	311,6	533,7	626,3	583,7	556,4	
p <	-	-	-	-	-	

In der Gruppe I sind, außer am o. Tag, die Fibrinogenwerte bei den Patienten mit Wundhämatombildung höher als bei denen, die kein Wundhämatom entwickelten.

In der Gruppe II sind an den entsprechenden Tagen (2., 4., 6. und 8. po.d) die Fibrinogenwerte dagegen bei den Patienten ohne Wundhämatom deutlich höher. Hier jedoch, wie auch in Gruppe I, sind diese Unterschiede statistisch nicht faßbar ($p > 0,05$).

3.9. Zusammenfassung der statistischen Zusammenhänge der Abschnitte 3.7. und 3.8.

Den unter 3.7. aufgeführten Zahlenwerten ist zu entnehmen, daß zwischen den Antithrombin III-quantitativ- und den Antithrombin III-Aktivitätswerten und zwischen den PTT(pat)- und den PTT(dade)-Werten innerhalb beider Gruppen ein sehr enger statistischer Zusammenhang besteht ($p < 0,01$). Geringer ist dieser Zusammenhang zwischen den Heparinplasmawerten und den PTT(pat)-bzw. PTT(dade)-Werten beider Gruppen, sowie in Gruppe I zwischen Heparin- und Antithrombin III-quantitativ-Werten. Unterhalb dem definierten Signifikanzniveau liegen die Korrelationskoeffizienten aller übrigen Bestimmungen ($p > 0,05$).

In der Gegenüberstellung der jeweiligen Gerinnungswerte von der Patientengruppe mit und der Gruppe ohne Wundhämatombildung in Abschnitt 3.8. läßt sich nirgends ein statistischer Unterschied erfassen (durchweg $p > 0,05$).

4. Diskussion

Eine medikamentöse Thromboseprophylaxe bei chirurgischen Eingriffen, insbesondere bei Operationen im hüftgelenknahen Bereich, ist wegen der Gefahren von Thrombose und Embolie dringend erforderlich. Die meisten Erfahrungen auf diesem Gebiet sind mit der "low-dose"-Heparinprophylaxe gesammelt worden, welche von Sharnoff im Jahre 1966 in die Klinik eingeführt wurde. Außer den beiden Standardformen der Dosierung mit 2 x bzw. 3 x 5 000 I.E. Heparin täglich - beide beginnend mit 5 000 I.E. etwa zwei Stunden präoperativ - fand zusätzlich in der Mitte der 70er Jahre die Kombination von Dihydroergotamin und "low-dose"-Heparin zunehmend klinische Anwendung. Mit dieser Kombination ließ sich den meisten Literaturangaben zufolge die Thrombosehäufigkeit im Vergleich zur alleinigen Heparinprophylaxe weiter verringern (Buttermann 1975 und 1977; Koppenhagen et al. 1977; Westermann et al. 1977; Kakkar 1981; Koppenhagen/Häring 1981; Voigt 1981). Pathophysiologisch ist dieses Ergebnis zu erwarten, da Heparin eine plasmatische Hyperkoagulabilität reduziert, während Dihydroergotamin einer postoperativ ausgelösten venösen Stase entgegenwirkt.

Es wurde bewiesen, daß sowohl die 8- als auch die 12-stündliche "low-dose"-Heparinprophylaxe wirksam sind. Schwieriger ist die Frage nach der Art des dabei verwendeten Heparinpräparates zu beantworten: Wurden bei intravenöser Heparingabe identische Plasmaspiegel gefunden, so zeigten sich signifikante Unterschiede bei subkutaner Gabe von Natrium- und von Calciumheparinen mit derselben Molekulargewichtsverteilung (Johnson et al. 1976; Thomas et al. 1976; Thomas 1978); die höheren

Heparinkonzentrationen im Plasma wurden dabei mit den Natriumheparinaten erzielt. Diese Feststellung ließ sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit nicht bestätigen: Das in Gruppe II verwendete Calciumheparinat (= Calciparin^{R}-Laboratoire CHOAY) bewirkte durchschnittlich höhere Heparinspiegel im Plasma (siehe Abb. 7) als das Natriumheparin (= Heparin-Dihydergot^{R}-Sandoz) in Gruppe I. Eine Ursache dafür mag in der unterschiedlichen Darreichungsdosis liegen (Gruppe I 3 x täglich 5 000 I.E. Heparin-Dihydergot^{R} s.c.; Gruppe II 2 x 6 250 I.E. Calciumheparinat s.c. täglich), so daß die Laboruntersuchungen in Gruppe II eher die Spitzen des Heparinplasmaspiegels erfaßten, wogegen in Gruppe I durch die 3 x tägliche Applikation von lediglich 5000 i.E. Heparin pro subkutaner Injektion konstantere Plasmaspiegel erreicht wurden. Da aber gleichzeitig das der venösen Stase entgegenwirkende Dihydroergotamin den Heparinplasmaspiegel erhöhen soll (Briel 1980; Popov-Cenić et al. 1981), bleiben die deutlich niedrigeren Heparinwerte der Gruppe I vom O. bis zum 6. postoperativen Tag zum Teil ungeklärt.

Die Beziehungen zwischen den klinischen Befunden und den Laborwerten sind für die 2 Gruppen divergent (siehe Abschnitt 3.8.).
In der Gruppe I liegen die Heparinkonzentrationen im Plasma am 4. und 6. postoperativen Tag bei den Patienten mit Wundhämatombildung deutlich niedriger; ebenso die Antithrombin III-quantitativ-Werte (2., 4., 6. und 8. po.d). Dagegen sind die Antithrombin III-Aktivitätswerte vom O. bis zum 6. po. d höher.
Die PTT (sowohl pat als auch dade) ist durchweg kürzer bei den Patienten mit Wundhämatombildung und die Faktor I-Werte liegen insbesondere am 2., 4. und 6. postoperativen Tag bei ihnen höher, als bei den Patienten ohne

Wundhämatom. In Gruppe I besteht somit keinerlei feststellbare Beziehung von Pathologika.

Für Gruppe II ergeben sich entgegengesetzte Ergebnisse. Die Heparinplasmawerte sind bei den Patienten mit Wundhämatom am 4. und 6. po.d deutlich höher im Vergleich zu den Patienten ohne Wundhämatombildung. Mit dieser Korrelation stimmt das Ergebnis überein, daß sowohl die Antithrombin III-quantitativ- wie auch die Antithrombin III-Aktivitätswerte durchweg bei den Patienten mit Wundhämatombildung vermindert sind. Gerinnungsphysiologisch verständlich zeigen die Patienten mit Wundhämatom am 2., 4. und 6. po. Tag in beiden PTT-Bestimmungen deutlich längere Werte, während die Fibrinogenwerte bei den gleichen Patienten erniedrigt sind. In dieser Gruppe besteht somit eine Neigung zu vermehrter Wundhämatombildung bei erhöhten Heparin- und verlängerten PTT-Werten, welche nicht durch individuelle Heparinspitzen und resultierende PTT-Verlängerung bedingt ist.

Bezüglich der beiden Gruppen zeigen die Heparin-, die Antithrombin III-Aktivitäts-, die PTT (pat und dade)- und die Fibrinogenwerte somit entgegengesetzte Befunde in Beziehung zu der klinischen Diagnose "Wundhämatom", so daß eine prospektive Aussage über die Wahrscheinlichkeit einer Wundhämatomentstehung anhand von pathologischen Gerinnungsparametern für das Gesamtkollektiv nicht möglich ist. Da in der vorliegenden Studie kein Kontrollkollektiv ohne Heparin untersucht wurde, läßt dieses Ergebnis die Frage unbeantwortet, ob die "low-dose"-Heparinprophylaxe generell eine erhöhte Hämatombildung provoziert wie in der Literatur postuliert (s.u.).

Die Korrelationen der gerinnungsphysiologischen Parameter untereinander können in drei verschiedene Grade

- straffer, geringer und kein statistisch faßbarer Zusammenhang - eingeordnet werden:

a) Ein sehr straffer, fast linearer Zusammenhang besteht einmal zwischen den Antithrombin III-quantitativ- und den Antithrombin III-Aktivitätswerten und zum andern zwischen den PTT(pat)- und den PTT (dade)-Werten innerhalb beider Gruppen ($p < 0,01$). Für die Belange der klinischen Praxis reicht deshalb die Bestimmung jeweils eines Wertes (Antithrombin III-quantitativ oder -Aktivität; PTTpat oder PTTdade) in der Regel völlig aus. Die enge Korrelation der beiden Antithrombin III-Bestimmungsverfahren steht in gutem Einklang mit der Literatur (Conrad et al. 1981).

b) Ein geringer Zusammenhang findet sich dagegen zwischen den Heparinplasmawerten und den PTT(pat)- bzw. PTT(dade)-Werten; er ist in der Gruppe II enger als in der Gruppe I ausgeprägt. Außerdem besteht in der Gruppe I zwischen Heparin- und Antithrombin III-quantitativ-Werten ein weiterer geringer Zusammenhang.

c) Kein statistisch faßbarer Zusammenhang ließ sich dagegen zwischen den Heparinplasmawerten und den Antithrombin III (sowohl AT III-quantitativ - ausgenommen Gruppe I - wie auch AT III-Aktivität)-Werten oder zwischen den Antithrombin III (sowohl AT III-quantitativ wie auch AT III-Aktivität)-Werten und der PTT (pat und dade) nachweisen ($p > 0,05$).

Postoperative Wundhämatome können die Wundheilung verzögern, einer Infektion Vorschub leisten und damit den stationären Aufenthalt verlängern. Wie die ausgewählten und in Tabelle 2 angeführten Beispiele zeigen, schwanken die Angaben in der Literatur über die Wundhämatomhäufigkeit in der allgemeinen und orthopädischen Chirurgie beträchtlich.

Tabelle 2. Häufigkeit von Wundhämatomen nach chirurgischen Eingriffen.

Autoren	Kontrollgruppe n	davon Wundh.	%	Heparingruppe n	davon Wundh.	%	p <
Int. Mult. Trial (1975)	2076	117	5,6	2045	158	7,7	0,01
Mannucci et al. (1976)	75	1	1,3	68	12	17,6	0,005
Sagar et al. (1976)	32	3	9,4	52	0	0	
Buttermann et al. (1977)	350	4	1,1	1080	90	8,3	
Gruber und Matt (1977)				105	7	6,7	
Pachter und Riles (1977)	69	1	1,4	66	15	22,7	0,005
Moskovitz et al. (1978)	55	17	30,9	64	30	46,9	

Die Ursachen für diese Schwankungen dürften einmal in den unterschiedlichen Kriterien für die klinische Diagnose "Wundhämatom", zum andern in der beachtlichen Heterogenität des durchgeführten Operationsumfanges und drittens in der Verschiedenheit der angewandten Heparinprophylaxe (Calcium- und Natriumheparinate, zum Teil in Kombination mit Dihydroergotamin) liegen. Aus diesen Gründen ist es auch verständlich, daß die Wundhämatomrate in den Kontrollgruppen zwischen 1,1 % und 30,9 % und zwischen 0 % und 46,9 % in den Heparingruppen variiert. Namentlich die Ergebnisse des International Multicentre Trial, wie auch diejenigen von Mannucci mit Mitarbeitern und von Pachter und Riles, zeigen, daß die Wundhämatomrate bei Patienten in der Chirurgie, die eine "low-dose"-Heparinprophylaxe er-

hielten, statistisch signifikant ($p < 0,01$) höher liegt als in den Kontrollgruppen. Es wurden daher klinische Untersuchungen angestellt, die darauf abzielten, die Anwendung einer lokalen Thrombinapplikation bei Patienten zu testen, welche die "low-dose"-Heparinprophylaxe wegen eines hohen Thromboserisikos verordnet bekamen (siehe Tabelle 3.). Der hoch signifikante Therapieerfolg, den sowohl die Untersuchungen von Jasani et al. wie auch von Hashemi und Mitarbeitern für die lokale Thrombinapplikation erbrachten, konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden (vergleiche dazu Abb. 11 und Abschnitt 3.6.). Jedoch konnte durch die lokale Thrombinapplikation die Wundhämatomrate von 55 % bei den Patienten ohne Lokalanwendung (in Tabelle 2 schwankte diese Rate zwischen 0 % und 46,9 %) auf 30 % bei den Patienten mit diesem Behandlungsverfahren gesenkt werden; dieser Therapieeffekt war aber statistisch nicht faßbar ($p > 0,05$).

Tabelle 3. Häufigkeit von Wundhämatomen bei Patienten mit "low-dose"-Heparinprophylaxe in Abhängigkeit von der lokalen Thrombinapplikation.

Autoren	ohne Thr.appl.(To) n	davon Wundh.	%	mit Thr.appl.(T+) n	davon Wundh.	%	Chi^2	$p \leq$
Jasani et al. (1977)	15	12	80	15	3	20	10,68	<0,01
Hashemi et al. (1981)	51	33	65	51	9	18	23,31	<0,001
Gonser (1982)	20	11	55	20	6	30	2,56	>0,05

Im Gegensatz zu den beiden anderen Arbeiten, in denen die Patienten jeweils 5 000 I.E. Heparin zweimal täglich subkutan gespritzt bekamen, wurde in der vorliegenden Untersuchung in Gruppe I 3 x 5 000 I.E.

Heparin-Dihydergot^{R} bzw. in Gruppe II 2 x 6 250 I.E. Calciumheparinat s.c. verabreicht. Außerdem kam das Thrombin verdünnter zur Anwendung - anstelle von 5 000 units Thrombin pro 5 ml lediglich 3 000 pro 10 ml - als in den zwei vorangegangenen Arbeiten. In den durchgeführten Operationsverfahren unterscheiden sich die Arbeiten ebenfalls: Bei Jasani et al. und bei Hashemi et al. sind es ausschließlich abdominalchirurgische- und in der vorliegenden Arbeit hüftgelenksnahe- Eingriffe. Diese angeführten Unterschiede mögen als Erklärungsversuche für die andersartigen, im Trend jedoch gleich liegenden, Ergebnisse dieser Arbeit im Vergleich zu den anderen beiden gelten. Ungeklärt bleibt insgesamt die erstaunlich hohe Rate der Wundhämatome dieser drei Untersuchungen, wenn man sie denjenigen von Tabelle 2 gegenüberstellt (in den Heparingruppen von Tabelle 2 variiert die Wundhämatomrate zwischen 0 % und 46,9 % gegenüber zwischen 55 % und 80 % von Tabelle 3 bei den Patienten ohne Thrombinapplikation). Am ehesten darf für diese Diskrepanz wohl die unterschiedliche Auffassung der Autoren über die Diagnose Wundhämatom verantwortlich sein. Die vielen Vorzüge, die Thrombin in dieser lokal applizierten Form bietet, - es kann schnell und einfach vor dem Verschluß in die Wunde gespült werden, es senkt die Wundhämatomrate und interferiert nicht mit der systemischen Gerinnung (Hashemi et al. 1981) - sollten bei den Chirurgen größere Beachtung finden, damit in ausgedehnteren Untersuchungen die Wirksamkeit der lokalen Thrombinapplikation besser belegt und den noch offenen Fragen in diesem Zusammenhang weiter nachgegangen werden kann. Denn es liegt sowohl im Interesse des sich einem operativen Eingriff unterziehenden Patienten wie auch des Operateurs, daß die Zahl der Wundhämatome mit allen zu Gebote stehenden Mitteln weiter reduziert und damit der Wundinfektion Einhalt geboten wird. Es konnte

nämlich gezeigt werden, daß diese beiden Faktoren insbesondere bei hüftgelenksnahen Operationen in einem hohen Prozentsatz für die Sepsis der Prothese (Crawford et al. 1968) und damit für den eventuellen Mißerfolg der ganzen Operation verantwortlich zu machen sind. Die vorliegenden Studien rechtfertigen zwar keine Empfehlung einer generellen lokalen Thrombinapplikation, um die Bildung von Wundhämatomen bei der "low-dose"-Heparintherapie zu reduzieren. Die ermittelten Daten zeigen aber mit hinreichender Evidenz, daß dieses Verfahren zu empfehlen ist bei Patienten mit anamnestisch gesicherter Blutungsneigung und besonders mit postoperativ aufgetretenen Blutungsepisoden in der Anamnese.

Zusammenfassend lassen sich damit die in der Einleitung gestellten Fragen folgendermaßen beantworten:

a) Die zwei unterschiedlichen Verabreichungsformen der "low-dose"-Heparinprophylaxe führen zu differenten Heparinkonzentrationen im Plasma und entsprechend auch der Antithrombin III (quantitativ- und Aktivität-) und PTT (pat- und dade-) Werte. Die Fibrinogenmittelwerte liegen im Durchschnitt bei den Patienten, welche Calciumheparinat erhielten, höher als bei denen mit der Kombination Natriumheparinat-Dihydergotamin.

b) Zwischen der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Wundhämatoms und den ermittelten Labordaten (Antithrombin III, PTT und Heparin im Plasma) ließ sich keine statistisch signifikante Korrelation nachweisen.

c) Zwischen den Antithrombin III-quantitativ- und den Antithrombin III-Aktivitätswerten und zwischen den PTT(pat)- und den PTT(dade)-Werten besteht jeweils eine sehr enge, statistisch hoch signifikante Korrelation. Geringer ist der Zusammenhang zwischen den

Heparinkonzentrationen und den PTT(pat und dade)-Werten in beiden Gruppen, sowie zwischen den Heparinkonzentrationen und den Antithrombin III-quantitativ-Werten in Gruppe I. Alle übrigen Korrelationen erreichten das definierte Signifikanzniveau nicht.

d) Von den 20 Patienten, welche 3 x 5 000 I.E. Heparin-Dihydroergotamin täglich s.c. injiziert bekamen, entwickelten insgesamt 10 ein Wundhämatom (50 %). Demgegenüber waren es in Gruppe II (2 x 6 250 Calciumheparinat täglich s.c.) von ebenfalls 20 Patienten 7 bei denen ein Wundhämatom beobachtet wurde (35 %).

e) Durch die lokale Thrombinapplikation ließ sich die Wundhämatomrate von 55 % To-Gruppen auf 30 % T+-Gruppen reduzieren (statistisch nicht signifikant).

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden, randomisierten Studie wurden an insgesamt 40 Patienten, die sich einem hüftgelenksnahen operativen Eingriff unterzogen, verschiedene Gerinnungsparameter bestimmt und prospektiv die Wirkung einer lokalen Thrombinapplikation untersucht.

Sowohl bei den 20 Patienten von Gruppe I, welche 3 x 5.000 I.E. Heparin-Dihydergot^{R}, wie auch bei den 20 von Gruppe II, welche 6 250 I.E. Calciparin^{R}, subkutan injiziert bekamen, begann die Thromboseprophylaxe jeweils etwa 2 Stunden präoperativ und es wurde präoperativ und am 2., 4., 6. und 8. postoperativen Tag Blut aus der Vene zur gerinnungsphysiologischen Untersuchung abgenommen.
Es wurden Antithrombin III (-quantitativ und -Aktivität), die Heparinkonzentrationen, die Partielle Thromboplastinzeit (pat und dade) und die Fibrinogenwerte bestimmt und die Mittelwerte der einzelnen Gruppen graphisch aufgezeichnet.
Zwischen den Gerinnungsparametern besteht zum Teil ein sehr enger, teilweise ein geringer oder gar kein statistisch faßbarer Zusammenhang.
Bei der klinischen Diagnose Wundhämatom sind in Gruppe I die Heparinkonzentrationen und die PTT (pat und dade)-Werte durchschnittlich niedriger, während die Fibrinogenwerte höher sind als bei den Patienten mit Wundhämatombildung von Gruppe II. Statistisch ist dieser Unterschied jedoch nicht signifikant.
Durch die an jeweils 10 Patienten von jeder Gruppe angewandte lokale Thrombinapplikation konnte die Wundhämatomrate zwar von 55 % auf 30 % reduziert werden, jedoch war dieser Therapieeffekt statistisch nicht signifikant.

6. Literaturverzeichnis

1. ABILDGAARD, U., LIE, M., und ØDEGARD, O.R.:
A simple amidolytic method for the determination of functionally active antithrombin III.
Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigation, 36, 109 (1975)

2. BELL, W.N. und ALTON, H.G.:
A brain extract as a substitute for platelet suspension in the thromboplastin generation test.
Nature, 147, 880 (1954)

3. BRIEL, R.C.:
Plasma heparin levels during and after hysterectomy with low-dose-heparin or heparin-dihydroergotamin prophylaxis.
Thrombosis Research 19, 513-523 (1980)

4. BUTTERMANN, G., THEISINGER, W., OECHSLER, H. und HÖR, G.:
Untersuchungen über die postoperative Thromboembolieprophylaxe nach einem neuen medikamentösen Behandlungsprinzip.
Dtsch. Med. Wochenschr. 100, 2065-2069 (1975)

5. BUTTERMANN, G., THEISINGER, W., WEIDENBACH, A., HARTUNG, R., WELZEL, D. und PABST, H.W.:
Quantitative Bewertung der postoperativen Thromboembolieprophylaxe.
Med. Klin. 72, 1624-1638 Nr. 40 (1977)

6. CLAUSS, A.:
Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens.
Acta Haemat. 17, 237-246 (1957)

7. CONRAD, J., LECOMPTE, T., HORELLOU, M.H., CAZENAVE, B. und SAMAMA, M.:
Antithrombin III in patients treated with subcutaneous or intravenous heparin.
Thrombosis Research 22, 507-511 (1981)

8. CRAWFORD, W.J., HILLMAN, F. und CHARNLEY, J.:
A clinical trial of prophylactic anticoagulant therapy in elective hip surgery.
Centre for Hip Surgery, Wrightington Hospital, Internal Publication No. 14. May (1968)

9. DE TAKATS, G.:
Anticoagulants in surgery.
J. Amer. Med. Ass. 142, 527 (1950)

10. GALLUS, A.S., HIRSH, J., TUTTLE, R.J., TREBILCOCK, R., O'BRIEN, S.E., CARROLL, J.J., MINDEN, J.H. und HUDECKI, S.M.:
Small subcutaneous doses of heparin in the prevention of venous thrombosis.
New England Journal of Medicine, 288, 545 (1973)

11. GALLUS, A.S., HIRSH, J., O'BRIEN, S.E., MC BRIDE, J.A., TUTTLE, R.J. und GENT, M.:
Prevention of venous thrombosis with small subcutaneous doses of heparin.
JAMA 235, 1980 (1976)

12. GASTPAR, H.:
Pharmakologie und Toxizität des Heparins.
In: Klinische und ambulante Anwendung klassischer Antikoagulantien (XX. Hamburger Symposium über Blutgerinnung. Ed. Marx, R. und Thies, H.A.).
F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart, New York
S. 19 ff. (1977)

13. GRUBER, U.F., und MATT, E.M.:
Prophylaxe postoperativer thromboembolischer Komplikationen mit subkutan verabreichten kleinen Heparin-Dosen.
Fortschr. Med., 95. Jg., Nr. 10, 669-676 (1977)

14. HAMPSON, W.G.J., HARRIS, F.C., LUCAS, H.K., ROBERTS, P.H., MC CALL, I.W., JACKSON, P.C., POWELL, N.L. und STADDON, G.E.:
Failure of low-dose heparin to prevent deep-vein thrombosis after hip-replacement arthroplasty.
Lancet II, 795-797 (1974)

15. HASHEMI, K., DONALDSON, L.J., FREEMAN, J.W., SOKHI, G.S., GYDE, O.H.B. und SMITH, H.V.:
The use of topical thrombin to reduce wound haematoma in patients receiving low-dose heparin.
Current Medical Research and Opinion Vol. 7, No. 7, 458-462 (1981)

16. JOHNSON, E.A., KIRKWOOD, T.B.L., STIRLING, Y., PEREZ-REQUEJO, J.L., INGRAM, G.I.C., BANGHAM, D.R. und BROZOVIC, M.:
Four heparin preparations: anti-Xa-potentiating effect of heparin after subcutaneous injection.
Thrombos. Haemostas. Vol. 35, No. 3, 586-591 (1976)

17. KAKKAR, V.V., CORRIGAN, T.P. und FOSSARD, D.P.:
Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin: an international multicentre trial.
Lancet II, No. 7924, 45-51 (1975)

18. KAKKAR, V.V.:
Der derzeitige Stand der Prophylaxe venöser Thrombosen und Lungenembolien mit niedrig dosiertem Heparin.
In: VINAZZER, H. (Hrsg.): Thrombose und Embolie, Springer-Verlag 1981, S. 180-193

19. KOPPENHAGEN, K.A., WIECHMANN, FREY, E., WENIG, H.G., LATKA, H., ZÜHLKE, H.-V., TANK, E., HARDIECK, J., ERNST, H., und HÄRING, R.:
Klinisch-experimentelle Ergebnisse mit Heparin-Dihydergot^{R}.
In: Pabst, H.W. und Maurer, G. (Hrsg.): Post-operative Thromboseembolie-Prophylaxe.
Schattauer, Stuttgart 1977, S. 95-107

20. KOPPENHAGEN, K. und HÄRING, R.:
Thromboembolieprophylaxe mit vermindertem Blutungsrisiko - Untersuchungen mit Heparin-Dihydergot^{R} 2 500.
Med. Welt 32, 1022 (1981)

21. LECHNER, K.:
Risikofaktoren der Venenthrombose.
In: Tscherne, H. und Deutsch, E.: Postoperative Thromboembolie-Prophylaxe aus aktueller Sicht.
Thieme, Stuttgart 1981, S. 7-17

22. MANCINI, G., CARBONARA, A.O. und HEREMANS, J.F.:
Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion.
International Journal of Immunochemistry 2, 235-254 (1965)

23. MANN, H.B., und WHITNEY, D.R.:
On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other.
Ann. Math. Statist. 18, 50-60 (1974)

24. MANNUCCI, P.M., CITTERIO, L.E. und PANAJOTOPOULOS, N.:
Low-dose heparin and deep-vein thrombosis after total hip replacement.
Thrombos. Haemostas. 36, 157-164 (1976)

25. MANT, M.J., O'BRIEN, B.D., THONG, K.L., HAMMOND, G.W., BIRTWHISTLE, R.V. und GRACE, M.G.:
Haemorrhagic complications of heparin therapy.
Lancet I, 1133-1135 (1977)

26. MORRIS, G.K., HENRY, A.P.J. und PRESTON, B.J.:
Prevention of deep-vein thrombosis by low-dose heparin in patients undergoing total hip replacement.
Lancet II, 797-800 (1974)

27. MOSKOVITZ, P.A., ELLENBERG, S.S., FEFFER, H.L., KENMORE, P.I., NEVIASER, R.J., RUBIN, B.E. und VARMA, V.M.:
Low-dose heparin for prevention of venous thromboembolism in total hip arthroplasty and surgical repair of hip fractures.
The Journal of Bone and Joint Surgery, Vol. 60-A, No. 8, 1065-1070 (1978)

28. NICOLAIDES, A.N. (Hrsg.):
Thromboembolism. Aetiology, Advances in Prevention and Management.
Medical and Technical Publishing Co., Lancaster (1975)

29. OSTENDORF, P.:
Pathogenese venöser Thrombosen.
In: Tscherne, H. und Deutsch, E.: Postoperative Thromboembolie-Prophylaxe aus aktueller Sicht.
Thieme, Stuttgart 1981, S. 18-31

30. PACHTER, H.L. und RILES, T.S.:
Low dose heparin: bleeding and wound complications in the surgical patient.
Annals of Surgery, Vol. 186, No. 6, 669-674 (1977)

31. POPOV-CENIĆ, S.:
Medikamentöse Thromboseprophylaxe.
Med.K lin., 71, 1221-1234 (1976)

32. POPOV-CENIĆ, S., SCHANDER, K., NOË, G. und ETZEL, F.:
Änderungen von Heparinspiegel sowie Gerinnungsparametern während der postoperativen Prophylaxe mit Heparin und Heparin-Dihydergot (DHE).
In: Tscherne, H. und Deutsch, E.: Postoperative Thromboembolie-Prophylaxe aus aktueller Sicht.
Thieme, Stuttgart 1981, S. 111-123

33. REM, J., DUCKERT, F., FRIDRICH, R. und GRUBER, U.F.:
Subkutane kleine Heparindosen zur Thromboseprophylaxe in der allgemeinen Chirurgie und Urologie.
Schweiz. med. Wochenschr. 105, 827 (1975)

34. ROSENBERG, R.D.:
Actions and interactions of antithrombin and heparin.
New Engl. J. Med. 292, 146 (1975)

35. ROSENBERG, R.D.:
Biological actions of heparin.
Seminars in Hematology, Vol. 14, 427-440 (1977)

36. ROSENBERG, R.D.:
Heparin, antithrombin and abnormal clotting.
Ann. Rev. Med. 29, 367-378 (1978)

37. SAGAR, S., STAMATAKIS, J.D., NAIRN, D., MAFFEI, F.H., HIGGINS, A.F., THOMAS, D.P. und KAKKAR, V.V.:
Efficacy of low-dose heparin in prevention of extensive deep-vein thrombosis in patients undergoing total hip replacement.
Lancet I, 1151-1154 (1976)

38. SALZMAN, E.W., DEYKIN, D., SHAPIRO, R.M. et al.:
Management of heparin therapy - controlled prospective trial.
New Engl. J. Med. 292, 1046-1051 (1975)

39. SHARNOFF, J.G.:
Results in the prophylaxis of postoperative thromboembolism.
Surg. Gynaecol. Obstet. 123, 303-307 (1966)

40. SHARNOFF, J.G. und DE BLASIO, G.:
Prevention of fatal postoperative thromboembolism by heparin prophylaxis.
Lancet II, 1006-1007 (1970)

41. TEIEN, A.N. und LIE, M.:
Heparin assay in plasma: a comparison of five clotting methods.
Thrombosis Research 7, 777 (1975)

42. TEIEN, A.N., LIE, M. und ABILDGAARD, U.:
Assay of heparin in plasma using a chromogenic substrate.
Thrombosis Research 8, 413 (1976)

43. TEIEN, A.N. und LIE, M.:
Evaluation of an amidolytic heparin assay method: increased sensitivity by adding purified antithrombin III.
Thrombosis Research 10, 399-410 (1977)

44. THEISINGER, W.:
Chirurgische Erfahrungen mit Heparin-Dihydergot^{R}.
In: Pabst, H.W. und Maurer, G. (Hrsg.): Postoperative Thromboembolie-Prophylaxe.
Schattauer, Stuttgart 1977, S. 119 ff.

45. THOMAS, D.P., SAGAR, S., STAMATAKIS, J.D., MAFFEI, F.H.A., ERDI, A. und KAKKAR, V.V.:
Plasma heparin levels after administration of calcium and sodium salts of heparin.
Thrombosis Research 9, 241-248 (1976)

46. THOMAS, D.P.:
Heparin in the prophylaxis and treatment of venous thromboembolism.
Seminars in Hematology, Vol. 15, No. 1, 1-17 (1978)

47. VOIGT, J.:
Generelle Thromboembolie-Prophylaxe mit Heparin-Dihydergot.
In: Tscherne, H. und Deutsch, E.: Postoperative Thromboembolie-Prophylaxe aus aktueller Sicht.
Thieme, Stuttgart 1981, S. 140-152

48. WESTERMANN, K., TRENTZ, O., PRETSCHNER, P., MELLMANN, J. und REUTER, TH.:
Medikamentöse Thromboembolieprophylaxe bei hüftchirurgischen Eingriffen.
In: Pabst, H.W. und Maurer, G. (Hrsg.): Postoperative Thromboembolie-Prophylaxe.
Schattauer, Stuttgart 1977, S. 145-154

49. WESSLER, S.:
Mini-dose heparin.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 34, 718 (1975)

50. WESSLER, S.:
The current status of the hypercoagulable state.
In: JOIST, J.H. und SHERMAN, L.A. (Hrsg.): Venous and arterial thrombosis.
Grune & Stratton, New York 1979, S. 23-31

51. YIN, E.T. und WESSLER, S.:
Heparin-accelerated inhibition of activated Factor X by its natural plasma inhibitor.
Biochim. Biophys. Acta 201, 387-390 (1970)

52. YIN, E.T., WESSLER, S. und STOLL, P.J.:
Biological properties of the naturally occurring plasma inhibitor to activated factor X.
J. Biol. Chem. 246, 3712-3719 (1971)

Ganz besonderen Dank schulde ich
Herrn Priv. Doz. Dr. P. Ostendorf
für die freundliche Überlassung des Themas, seine stete Bemühung um den Fortgang der Arbeit und die ermutigenden und wertvollen Anregungen bei der Diskussion der Ergebnisse.

Mein Dank gilt auch den Oberärzten Dr. J. Gekeler (von der Orthopädischen Universitätsklinik Tübingen) und Dr. Schmelzeisen (von der BG Unfallklinik Tübingen) und den jeweiligen Assistenzärzten für die freundliche Unterstützung bei der Erfassung der klinischen Befunde.

Danken möchte ich auch Herrn G. Schubring vom Zentrum für Datenverarbeitung der Universität Tübingen für die sachdienliche Hilfe bei statistischen Problemen.

Nicht zuletzt danke ich den MTA's der Laboratorien 16 und 17 der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen für die Einarbeitung in gerinnungsphysiologische Untersuchungstechniken.

Lebenslauf

Am 19.8.1955 wurde ich, Theodor Gonser, als Sohn des Bank- und Einzelhandelskaufmanns Samuel Gonser und seiner Ehefrau Marie, geb. Röder, in Tailfingen auf der Schwäbischen Alb geboren. Die Konfession ist evangelisch.
Von 1962 an besuchte ich die Grundschule in Tailfingen und wechselte 1966 ins mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium nach Ebingen, an dem ich im Mai 1974 die Reifeprüfung ablegte.
Das Medizinstudium in Tübingen nahm ich mit dem Sommersemester 1975 auf und konnte es nach dem Praktischen Jahr im Kreiskrankenhaus Sigmaringen am 20. Oktober 1981 mit dem Staatsexamen abschließen.
Seit Januar 1982 leiste ich meinen Zivildienst als Assistenzarzt auf der Neurologisch-psychiatrischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Sigmaringen.